



纤毛内运输调控纤毛发生及纤毛病的分子机制*

葛婷婷^{1,2)} 杨凡^{1,2)} 牛长敏³⁾ 郑英^{1,2)**}⁽¹⁾ 扬州大学医学部组织学与胚胎学教研室, 扬州 225009; ⁽²⁾ 扬州大学, 江苏省核酸与命运调控高校重点实验室, 扬州 225009;⁽³⁾ 扬州大学医学部护理学院, 扬州 225009)

摘要 纤毛内运输 (intraflagellar transport, IFT) 是纤毛组装、长度维持、信号转导及蛋白质组稳态调控的核心机制。由于多数纤毛蛋白在胞质中合成, 而纤毛又受到过渡区选择性屏障限制, 结构蛋白、膜蛋白和信号分子需要依赖 IFT 系统在纤毛基部、轴丝、顶端和胞质之间进行定向转运与循环更新。IFT 系统主要由 IFT-A 复合体、IFT-B 复合体、驱动蛋白 2 (kinesin-2)、动力蛋白 2 (dynein-2) 以及 Bardet-Biedl 综合征蛋白复合体 (Bardet-Biedl syndrome protein complex, BBSome) 等模块组成, 通过顺行和逆行运输完成不同货物的动态转运。近年来, 冷冻电子显微镜、原位断层扫描和单分子成像等技术的发展, 揭示了 IFT 系统在纤毛基部列车装配、轴丝微管轨道运行、纤毛顶端转换以及货物回收中的分子机制。IFT-B 作为主要的列车骨架, 参与货物装载、马达耦联和顺行运输启动; IFT-A 参与逆行运输、膜蛋白适配和列车重塑; BBSome 则通过与 IFT 系统可逆结合, 调控纤毛膜蛋白分选、信号受体清除和纤毛蛋白质组更新。IFT 方向转换与顺行列车解聚、驱动蛋白 2 解离、动力蛋白 2 在纤毛顶端激活以及逆行列车重新组装密切相关。在病理机制方面, IFT 异常可通过纤毛组装与结构缺陷、货物定位异常、信号通路失衡以及货物卸载和回收障碍等途径诱发纤毛病, 累及视网膜、肾脏、骨骼、呼吸道、生殖系统及神经代谢系统。总体来看, IFT 是由轴丝结构、马达活性、货物选择和细胞信号共同调控的动态运输系统。深入解析 IFT 调控机制及其与疾病表型的关系, 有助于推动纤毛病的机制分型、遗传诊断和精准干预。

关键词 纤毛内运输, 驱动蛋白, 动力蛋白, BBSome, 纤毛发生, 纤毛病

中图分类号 Q2, R596

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0239

CSTR: 32369.14.pibb.20260239

纤毛是存在于多种真核细胞表面、以微管为骨架并由基体衍生的膜性细胞器, 在真核生物中具有较高进化保守性。根据结构和功能差异, 纤毛又分为运动纤毛和初级纤毛。运动纤毛主要见于多纤毛上皮细胞, 精子鞭毛则属于高度特化的运动纤毛, 二者均可通过轴丝动力蛋白驱动弯曲运动; 初级纤毛可见于多种细胞类型, 包括部分干细胞和分化细胞, 但其发生具有细胞类型和细胞周期依赖性, 并非所有分化细胞均具有初级纤毛。初级纤毛作为高度隔室化的信号转导枢纽, 参与 Hedgehog 信号通路 (Hedgehog signaling pathway)、Wnt 信号通路 (Wnt signaling pathway)、Notch 信号通路 (Notch signaling pathway)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) /骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号通路、Hippo 信号通路 (Hippo signaling pathway) 以及 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 介导

的信号转导等多种调控^[1]。尽管二者在结构复杂性和生理功能上存在差异, 其组装、维持和功能调控均依赖纤毛内运输 (intraflagellar transport, IFT) 系统。

IFT 最早在衣藻鞭毛中被观察为沿轴丝 (axoneme) 双向移动的颗粒^[2], 后续研究表明, 这些颗粒由 IFT-A、IFT-B、马达蛋白及多种货物衔接因子组成, 并以“IFT 列车”的形式执行运输功能^[3]。IFT 缺陷可导致纤毛缩短、形态异常或信号通路紊乱^[4-5], 提示其不仅是结构性运输系统, 也是连接纤毛形态发生与细胞信号调节的关键枢纽。近年来, 冷冻电子显微镜、原位冷冻电镜断层扫

* 国家自然科学基金 (82371614, 82071696) 和江苏省研究生科研与实践创新计划 (KYCX23-3618) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0514-87973588, E-mail: yzzkl@163.com

收稿日期: 2026-05-05, 接受日期: 2026-06-25

描、单分子成像和基因编辑等技术的发展进一步推动了对IFT复合体结构、列车组装顺序、马达调控和货物识别机制的认识。

IFT相关基因异常可导致多系统受累的遗传性纤毛病,包括短肋胸廓发育不良(short-rib thoracic dysplasia, SRTD)、Mainzer-Saldino综合征(Mainzer-Saldino syndrome, MSS)、Bardet-Biedl综合征(Bardet-Biedl syndrome, BBS)、多囊肾病(polycystic kidney disease, PKD)、视网膜变性(retinal degeneration)、原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia, PCD)和男性不育等。这些疾病虽临床表现各异,但均与IFT介导的纤毛组装、货物运输、信号调控和蛋白质周转异常密切相关^[6-7]。

本文聚焦IFT系统的分子机制与调控,重点综述IFT复合体和马达蛋白的组成、IFT列车的动态循环、货物识别与轨道选择机制,以及IFT异常在纤毛病发生中的作用。通过整合结构生物学、活细胞成像和遗传模型研究进展,阐明IFT如何作为可重构的运输机器,在不同纤毛类型和不同生理状态下维持纤毛结构与功能稳态。

1 纤毛的结构

纤毛是以微管为骨架的膜性细胞器,其核心结构为轴丝。轴丝由基体(basal body)起始并向外延伸,基体源自母中心粒,其过渡纤维相关结构参与纤毛膜锚定、膜囊泡对接及纤毛发生^[8]。多数纤毛的轴丝由9组外周微管二联体组成,每组包括由13根原丝构成的完整A管(A-tubule)和由约10根原丝构成的不完整B管(B-tubule),两者共用部分管壁。A管与B管在结构、蛋白质组成和翻译后修饰上存在差异,这种不对称性对轴丝稳定性和IFT列车的轨道选择提供了分子基础^[9]。轴丝微管的正端朝向纤毛顶端,负端锚定在基体上,因此这种极性决定了IFT马达蛋白的运输方向。

不同类型纤毛的轴丝结构差异显著。运动纤毛通常呈“9+2”排列,即9组外周微管二联体围绕一对中央微管,沿微管二联体还周期性装配有外动力臂(outer dynein arm, ODA)、内动力臂(inner dynein arm, IDA)、放射辐(radial spoke, RS)以及连接蛋白-动力臂调节复合物(nexin-dynein regulatory complex, N-DRC)等结构,共同形成高度有序的96 nm重复单元^[10]。轴丝动力蛋白通过水解ATP产生作用力,驱动相邻微管二联体之间发

生相对滑动。这一过程受到中央装置、RS和N-DRC的协同调控,从而转化为协调的纤毛弯曲运动^[11-12]。虽然上述结构主要决定了运动纤毛的搏动特性,但其组装和维持仍需要IFT系统持续运送轴丝蛋白和动力臂组分。

典型初级纤毛通常为“9+0”排列,缺乏中央微管和运动纤毛特征性的动力臂结构,主要承担信号感知与转导功能。不过,近年的电子断层扫描研究发现,初级纤毛轴丝的真实结构比传统概念更为复杂。在哺乳动物初级纤毛中,外周微管二联体在远端逐渐丢失B管,转变为仅保留A管的单联体,并进一步形成较为复杂的微管束^[13]。部分微管在到达纤毛顶端前就已终止,局部还可见微管向轴丝中央移位。此外,初级纤毛的微管可发生整体扭转,且直径逐渐缩小^[13]。这些结构特征表明,初级纤毛内部的IFT轨道并非均一、连续,而是具有明显的空间异质性。

基于上述认识,纤毛轴丝更适合被看作一个具有选择性和调控作用的运输平台,而不只是IFT列车运行的静态轨道。A管与B管之间的结构差别、微管翻译后修饰的分布,以及初级纤毛远端区域的异质性,很可能协同调控了IFT列车的轨道选择、运输效率和货物递送的准确性。尤其是远端微管不连续、B管缺失以及轴丝扭转等特征进一步提示,IFT运输过程并非单纯的线性往返,而更可能受到局部结构环境的动态影响。今后的研究若能结合轴丝超微结构与IFT动力学进行分析,或将有助于更深入地理解不同类型纤毛在功能上的分化机制。

2 纤毛内运输系统的组成

IFT系统主要由IFT-A复合体、IFT-B复合体、驱动蛋白2(kinesin-2)、动力蛋白2(dynein-2)和Bardet-Biedl综合征蛋白质复合体(Bardet-Biedl syndrome protein complex, BBSome)等组成。其中,IFT-A与IFT-B构成了IFT列车的主体骨架,驱动蛋白2和动力蛋白2分别负责为列车提供向纤毛顶端和基部运动所需的动力,BBSome及相关衔接蛋白则参与货物蛋白的识别、装载和回收^[14]。由此可见,IFT并不是简单的物质运输通路,而是一个整合了结构支架、运动驱动和货物选择等功能的分子运输系统。

IFT-A复合体由IFT144、IFT140、IFT139、IFT122、IFT121和IFT43 6个亚基组成。其中,IFT144、IFT140、IFT122和IFT121含有WD40重

复结构域 (WD40 repeat domain) 和 TPR 结构域 (tetratricopeptide repeat domain, TPR domain), 整体结构与膜泡包被复合体相似, 为其识别和适配膜蛋白货物提供结构基础^[15]。冷冻电镜研究显示, IFT-A 包含 IFT-A1 和 IFT-A2 模块, 分段嵌合于二者的 IFT122 充当桥接蛋白, 串联整个复合体^[16]。这种柔性可能有助于 IFT-A 适应纤毛基部、杆部运输和顶端转换中的不同空间构型。

IFT-B 复合体由 16 个亚基组成, 可分为 IFT-B1 和 IFT-B2 两个亚复合体: IFT-B1 包括 IFT88、IFT81、IFT74、IFT70、IFT56、IFT52、IFT46、IFT27、IFT25 和 IFT22; IFT-B2 包括 IFT172、IFT80、IFT57、IFT54、IFT38 和 IFT20^[14]。与侧重膜货物适配的 IFT-A 不同, IFT-B 主要承担骨架组装、马达招募和结构性货物装载功能。

IFT 列车的方向性运动由马达蛋白决定。顺行运输主要依赖驱动蛋白 2, 但不同物种中驱动蛋白 2 的组成和激活方式存在差异^[17]。逆行运输由动力蛋白 2 介导。动力蛋白 2 包含重链 DYNC2H1 (动力蛋白 2 重链, dynein 2 heavy chain 1)、中间链 WDR60 (含 WD 重复序列的蛋白 60, WD repeat-containing protein 60) 和 WDR34 (含 WD 重复序列的蛋白 34, WD repeat-containing protein 34)、轻中间链及多种轻链。在顺行运输途中, 动力蛋白 2 以自抑制构象装载在 IFT-B2 复合体上, 暂不参与微管运动; 至纤毛顶端转换阶段, 其被激活并驱动逆行运输^[18-19]。IFT 马达蛋白的调控依赖于装载、自抑制和时空激活 3 个环节的协同, 由此实现对运输方向的精确控制。

BBSome 由 BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS8、BBS9 和 BBS18 组成, 是参与纤毛膜蛋白运输的重要复合体, 其功能在哺乳动物初级纤毛中的研究最为充分。BBSome 借助激活态小 GTP 酶 ADP-核糖基化因子样蛋白 6 (ADP-ribosylation factor-like protein 6, ARL6; 又名 BBS3) 定位于膜, 并可在纤毛基部与静止的顺行 IFT 列车结合^[20]。BBSome 作为纤毛膜蛋白的动态分选模块, 通过与 IFT 系统发生可逆结合, 使纤毛能够在维持轴丝结构稳定的前提下, 快速调整膜蛋白组成和信号输出状态。

3 IFT 的动态过程

IFT 包括基部募集与列车装配、顺行货物输入、纤毛顶端转换以及逆行回收 4 个连续环节

(图 1)。单分子成像和原位冷冻电镜断层扫描技术的发展, 已将 IFT 研究从对列车运动轨迹的描述推进到对组分装配顺序、列车空间结构和马达状态切换的解析层面。现有证据显示, IFT 循环受局部组分浓度、列车结构重塑、马达自抑制解除和货物选择等因素共同驱动, 本质上是一个非平衡装配循环。

3.1 纤毛基部 IFT 分子的募集与顺行 IFT 列车装配

IFT 列车的形成始于纤毛基部。在线虫感觉纤毛等模式系统的单分子成像研究中, 不同 IFT 相关组分到达基部的方式存在区别。BBSome、驱动蛋白 2 和动力蛋白 2 主要通过扩散方式进入基部区域, 而 IFT-B 和 IFT-A 可通过定向运输到达纤毛基部, 并在不同区域释放至局部扩散池; 随后, IFT-B 首先进入正在形成的 IFT 列车, IFT-A 继而加入, BBSome 则在较晚阶段完成装配^[21]。IFT 马达和货物也会在基部依次与 IFT 列车结合^[22]。这些结果表明, 纤毛基部不仅是 IFT 组分进入纤毛的入口, 也是完成组分分选、货物装载、马达耦联和列车再装配的动态平台。

基于衣藻的原位冷冻电镜断层扫描研究显示, 顺行 IFT 列车的组装遵循一个清晰的时空次序。IFT-B 先在过渡区 (transition zone) 下方以大约 6 nm 的周期排列, 形成列车的核心骨架^[23], 然后 IFT-A 被装载于 IFT-B 与纤毛膜之间, 并通过 IFT81/IFT74、IFT172 以及 IFT88-IFT144 等界面与 IFT-B 连接^[14, 16]。动力蛋白 2 并不立即参与逆行运动, 而是以自抑制状态预先装载于 IFT-B 侧面, 待列车到达纤毛顶端并完成转换后再被激活^[14]。而驱动蛋白 2 通常在更后阶段进入复合体, 并启动列车的顺行运动^[22]。解除驱动蛋白 2 的自抑制是启动顺行列车的关键节点, 但不同物种所动用的驱动蛋白 2 类型和调控方式并不相同。衣藻的顺行 IFT 主要依靠由鞭毛相关蛋白 10 (flagellar-associated protein 10, FLA10)、鞭毛相关蛋白 8 (flagellar-associated protein 8, FLA8; 又名 KIF3B) 和驱动蛋白相关蛋白 (kinesin-associated protein, KAP) 构成的异源三聚体驱动蛋白 2; 线虫感觉纤毛中则由异源三聚体驱动蛋白 2 与同源二聚体 OSM-3 分段协作^[17]。哺乳动物则更依赖 KAP 与 IFT-B 连接四聚体 (IFT88-IFT52-IFT57-IFT38) 精细耦联来解除马达结构域的自抑制, 从而驱动顺行列车运行^[24-25]。体外重构实验也表明, IFT-B 的作用不限于提供结构骨架, 它更是一个通用的调控平台, 介

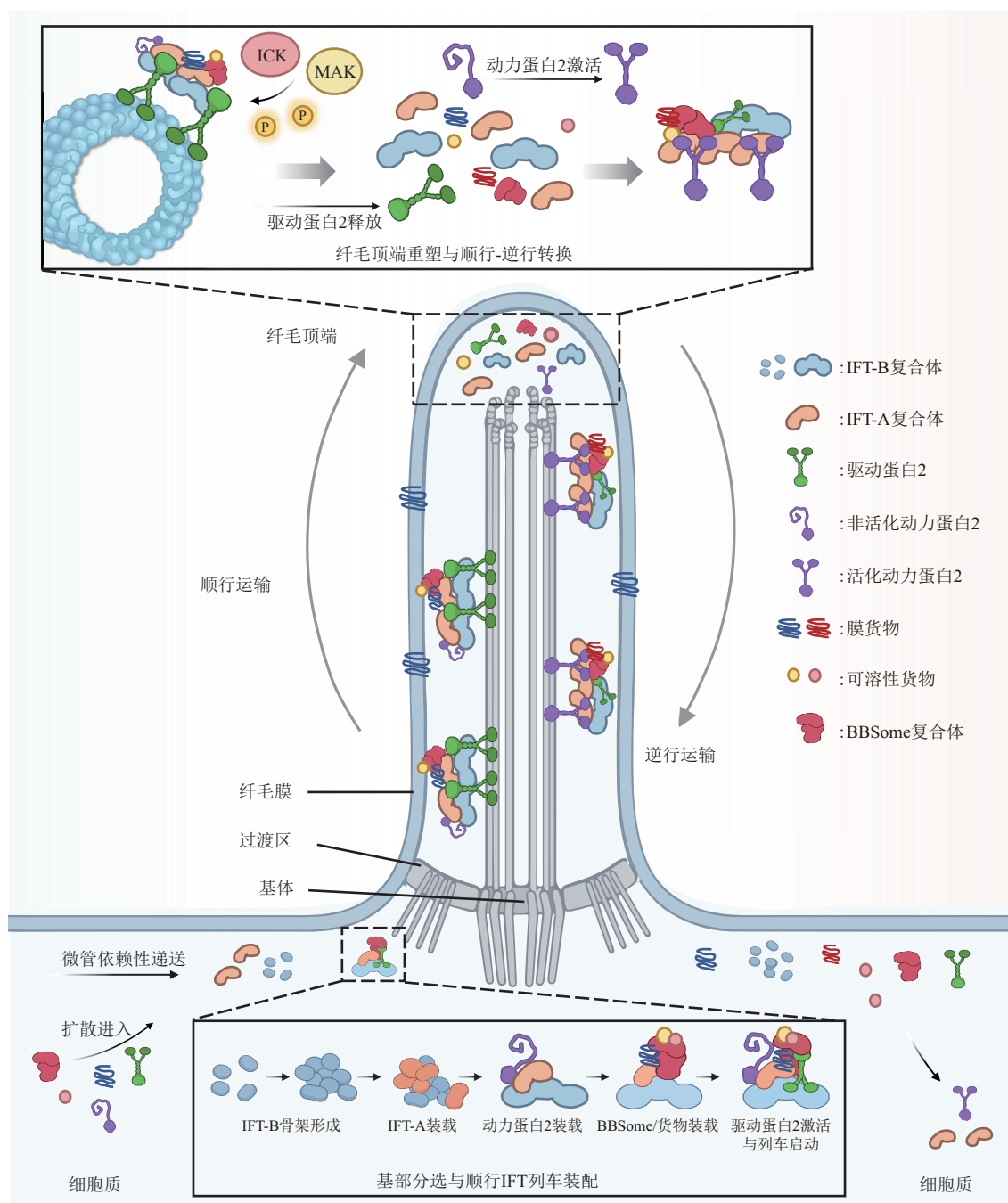


Fig. 1 Schematic representation of the IFT cycle

图1 纤毛内运输循环示意图

IFT组分在纤毛基部募集并装配成顺行列车，由驱动蛋白2介导，向纤毛顶端运输结构和膜相关货物；到达顶端后，顺行列车发生重塑，驱动蛋白2解离，动力蛋白2被激活并驱动逆行运输，实现货物回收和IFT组分循环利用。IFT：纤毛内运输（intraflagellar transport）；IFT-A：纤毛内运输A复合体（intraflagellar transport complex A）；IFT-B：纤毛内运输B复合体（intraflagellar transport complex B）；BBSome：Bardet-Biedl综合征蛋白质复合体（Bardet-Biedl syndrome protein complex）；ICK：肠道细胞激酶（intestinal cell kinase）；MAK：男性生殖细胞相关激酶（male germ cell-associated kinase）；P：磷酸基团（phosphate group）。

导不同物种中驱动蛋白2的激活和运输启动。

单分子成像呈现了IFT装配的时间顺序，冷冻电镜断层扫描则刻画了各组分的空间排布，综合二者可以得出一个模型：IFT-B先形成骨架，IFT-A

和动力蛋白2随后预先装载，最后由驱动蛋白2触发启动（图1）。此外，顺行列车长度会随着纤毛再生或纤毛长度变化而发生调整^[26]，这提示基部装配还可能参与纤毛长度的反馈调控。由此可见，

纤毛基部装配不仅决定IFT列车的组成、长度和马达耦联,也构成货物输入和纤毛长度调控的第一道控制节点。

3.2 顺行运输与运输货物的识别

顺行IFT列车主要负责将纤毛组装所需的结构组分以及信号转导相关的膜蛋白运输进入纤毛。微管蛋白是其中最主要的货物之一,其装载依赖IFT-B复合体中的特定结合模块,其中IFT74和IFT81的N端在微管蛋白运输及纤毛微管骨架形成中具有关键作用,IFT54的钙调宁蛋白同源结构域(calponin-homology domain, CH domain)则提供了另一处结合位点^[27]。单分子成像研究进一步显示,微管蛋白等货物并非在列车形成初始阶段即固定装载,而是可在IFT列车装配和运行过程中动态结合,说明结构性货物输入会随纤毛状态发生调整^[21]。对于体积较大的轴丝复合体,其进入IFT系统通常依赖特异性衔接蛋白。例如在运动纤毛相关研究中,外动力臂16(outer dynein arm 16, ODA16)参与外动力臂运输,内动力臂3(inner dynein arm 3, IDA3)参与内动力臂运输,犰狳重复序列包含蛋白2(armadillo repeat-containing protein 2, ARMC2)则与RS运输有关^[28-29]。此外,ODA16与IFT系统的结合和释放还受到ADP-核糖基化因子样蛋白3(ADP-ribosylation factor-like protein 3, ARL3)等小GTP酶调控,提示大型轴丝货物的运输不仅取决于装载效率,也受到卸载和适配器循环过程的精细调节^[30]。

相比之下,膜蛋白和信号受体的纤毛定位在初级纤毛中尤为重要,更多依赖IFT-A、tubby样蛋白家族(tubby-like protein family, TULP family)衔接蛋白和BBSome等成分。Tubby样蛋白3(Tubby-like protein 3, TULP3)是连接IFT-A与膜相关货物的重要分子,可介导多类跨膜蛋白和脂修饰蛋白进入纤毛。研究显示,TULP3的tubby结构域不仅能够与膜脂结合,其 β 桶一侧的特定表面还参与不同货物的识别,部分GPCR的纤毛定位也依赖TULP3介导的转运过程^[31-32]。除了通过TULP3-IFT-A途径,Ras相关蛋白Rab-23(Ras-related protein Rab-23, Rab23)和IFT43也可参与特定GPCR进入纤毛^[33]。在哺乳动物细胞中,BBSome通常多与逆行运输相关,但在顺行运输中也可以检测到^[34]。IFT25-IFT27参与ARL6/BBS3依赖的BBSome动态调控,可能通过稳定ARL6的活化状态或促进其活化,影响BBSome与IFT系统之间的

耦联,以及纤毛膜蛋白输出过程^[35]。此外,马达蛋白磷酸化也可能参与细胞信号对货物运输的调节。已有研究显示,蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)和钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)可磷酸化驱动蛋白家族成员3A(kinesin family member 3A, KIF3A)C端Ser687位点,并影响活动依赖性的货物装载^[36]。不过,这一结果主要来自神经元胞内运输研究,目前还不能直接说明KIF3A Ser687的磷酸化同样参与纤毛内IFT顺行货物的装载。因此,驱动蛋白2磷酸化在IFT货物选择中的具体作用,仍有待进一步研究。

与结构性货物相比,膜蛋白运输更依赖衔接蛋白、膜脂环境和过渡区屏障之间的配合。整体来看,顺行运输通过不同的货物识别与释放方式,选择性输入微管蛋白、大型轴丝复合体和膜蛋白,从而兼顾轴丝组装效率和纤毛信号特异性。

3.3 微管轨道选择与IFT列车运行

IFT列车的轨道利用具有明显的纤毛类型差异。在衣藻等运动纤毛或鞭毛中,顺行运输与逆行运输通常呈现较为明确的轨道分离,顺行列车主要沿微管二联体的B管运行,逆行列车则主要沿A管返回。这种分离可能与A管和B管的结构差异、微管翻译后修饰以及马达蛋白轨道偏好有关。例如,近期研究提示,动力蛋白2对A管具有一定偏好,可为逆行IFT轨道选择提供马达层面的解释^[9, 37]。

相比之下,在哺乳动物初级纤毛中,由于远端B管缺失、微管不连续和轴丝空间构型更复杂,顺行和逆行列车均可利用A管或B管,并可在运行过程中发生轨道切换。当列车相遇时,可观察到短暂停顿、速度变化、同向列车融合,以及相向列车暂时停滞等现象^[38]。轨道切换的机制可能与马达蛋白的侧向步进行有关。衣藻研究显示,当B管缺失时,驱动蛋白2可通过侧向步转移到邻近原丝或A管上继续运动^[39-40];但这一机制在哺乳动物初级纤毛中的普遍性仍需进一步验证。

因此,IFT轨道选择不能简单概括为固定的A管或B管运行模式,而应理解为由纤毛类型、轴丝结构、微管修饰和马达蛋白特性共同决定的动态过程。这一认识有助于解释运动纤毛和初级纤毛中IFT运行方式的差异,也是理解不同纤毛类型运输调控的重要空间基础。

3.4 顶端转换与IFT列车重塑

顺行列车抵达纤毛顶端后,经历复杂的结构重

塑并转换为逆行列车，这是IFT循环中相对保守的方向重置过程。基于衣藻等模式生物的原位结构研究显示，顺行列车和逆行列车在结构上存在显著差异：顺行列车为较致密的双聚合物结构，而逆行列车更接近单聚合物且具有更高的柔性^[19]。因此，顺行列车需先完全解聚成单个IFT复合体，再重新组装为逆行列车^[41]。解聚后，IFT-A复合体首先发生内部稳定化，IFT144与IFT121之间形成新的桥连，使IFT-A1和IFT-A2模块采取平面构象^[42]。由此形成的对称同源二聚体界面驱动逆行列车聚合。每个稳定化的IFT-A复合体招募两个IFT-B复合体，构成逆行列车的基本重复单元^[19]。

在哺乳动物初级纤毛中，肠道细胞激酶(intestinal cell kinase, ICK)和男性生殖细胞相关激酶(male germ cell-associated kinase, MAK)等激酶被认为参与纤毛顶端IFT列车转换和逆行运输的建立^[43-44]。细胞周期相关激酶(cell cycle-related kinase, CCRK)是ICK的上游激酶，可通过磷酸化ICK的保守TDY基序促进其活化；活化后的ICK可能参与IFT蛋白在纤毛顶端的周转和重塑^[45]。然而，这一过程的关键底物仍未完全明确。KIF3A作为驱动蛋白2的重要亚基，曾被认为是ICK的候选底物之一；其同源Thr672位点，即小鼠Kif3a Thr674对应位点，位于KIF3A C端货物结合区域。该位点磷酸化可能通过影响KIF3A的货物结合或持续顺行运输活性，限制纤毛过度延长并参与顶端转换调控^[46]。但Kif3a T674A敲入小鼠未重现ICK缺失所致的典型组织和纤毛缺陷，提示该位点磷酸化可能不是ICK调控纤毛顶端转换和组织发育的唯一或主要机制。衣藻中，衣藻钙依赖蛋白激酶1(*Chlamydomonas reinhardtii* calcium-dependent protein kinase 1, CrCDPK1)磷酸化FLA8/KIF3B的C端尾部，削弱驱动蛋白2与IFT-B的相互作用^[47]。由此看，驱动蛋白2磷酸化在IFT循环中具有双重意义：一方面参与货物装载调控，另一方面在顶端转换阶段促进顺行马达解离。

动力蛋白2在转换时由自抑制的“phi-颗粒”构象转变为开放构象^[48]，是顶端转换的核心环节之一。现有结构研究提示，动力蛋白2构象转换具有一定保守性，但其最终如何被激活为高效运动状态，以及不同纤毛类型中是否依赖相同辅助因子，仍有待阐明。

此外，衣藻研究显示，在纤毛中部施加物理屏障也可诱导顺行列车向逆行列车转换，提示顶端转

换部分依赖IFT列车自身的结构可塑性；但该机械诱导模型是否适用于哺乳动物初级纤毛或精子鞭毛，目前仍不能直接推断^[49]。

总体来看，纤毛顶端转换是IFT循环中运输方向重置、列车结构重塑、马达状态切换以及货物卸载及回收启动的关键控制点。

3.5 逆行运输与货物回收

逆行运输负责将IFT组分、信号受体及轴丝周转产物由纤毛顶端运回基部，是维持纤毛蛋白稳态的关键过程。与顺行运输相比，逆行运输列车在结构重组后暴露出不同的结合表面，为货物的特异性识别位点。在哺乳动物初级纤毛中，BBSome是逆行运输中重要的膜货物衔接复合体，可介导多种GPCR和Hedgehog相关受体从纤毛中运出。BBSome与货物蛋白的结合依赖于货物特定基序，并受到货物激活状态和纤毛信号通路的调控：例如Hedgehog信号激活后，BBSome在逆行列车上的装载量和停留时间增加，从而促进补缀蛋白同源物1(protein patched homolog 1, PTCH1)、G蛋白偶联受体161(G protein-coupled receptor 161, GPR161)等受体从纤毛中清除^[50-51]。

在初级纤毛膜蛋白回收研究中，泛素化调控是维持纤毛蛋白质组稳态的重要机制之一。对于部分纤毛膜受体，K63连接多聚泛素链可作为其从纤毛中外排的分子标记，TOM1样蛋白2(target of Myb1-like protein 2, TOM1L2)能够同时识别K63连接泛素链并结合BBSome，从而促进生长抑素受体3(somatostatin receptor 3, SSTR3)、Smoother蛋白(Smoother, Smo)和GPR161等纤毛GPCR的清除^[52]。纤毛和鞭毛相关蛋白36(cilia and flagella associated protein 36, CFAP36)作为保守的纤毛特异性泛素识别蛋白，可与ARL3协同将多聚泛素化货物连接至逆行运输^[53]。G蛋白偶联受体黑皮质素4受体(melanocortin 4 receptor, MC4R)在纤毛中的回收受到磷酸化和泛素化的协同调控，受体的磷酸化促进 β -制动蛋白(β -arrestin)结合，而泛素化为BBSome识别提供信号，从而驱动MC4R通过逆行运输排出纤毛^[54]。这些研究提示，泛素化货物识别可能参与纤毛膜蛋白更新和质量控制的普遍过程，但其在不同受体和细胞类型中的调控方式仍具有一定特异性。

另一方面，衣藻研究显示， α 微管蛋白在纤毛吸收时可发生多聚泛素化，并与IFT-A亚基IFT139相互作用^[55]，该过程不完全依赖BBSome，提示

在运动纤毛或鞭毛中可能还存在BBSome非依赖性回收途径。逆行列车返回基部后, IFT组分经历不同命运, IFT-B复合体滞留在基体附近, 可快速进入下一轮顺行列车组装, IFT-A和动力蛋白2则扩散回胞质, 其补充更依赖新合成组分^[56]。到达纤毛基部或离开纤毛后的膜蛋白可经内吞及膜运输途径进一步分选, 一部分再循环至纤毛, 另一部分进入溶酶体降解^[51]。由此看来, 逆行运输不仅完成IFT组分返程, 更决定纤毛成分更新、信号终止和结构重塑的效率。

因此, 逆行运输不仅完成IFT组分再循环, 也决定纤毛膜蛋白清除、信号终止和蛋白质组稳态维持。

总体来看, IFT是在纤毛内持续进行的“装配-运输-转换-回收”循环过程, 连接纤毛结构组装、长度维持、膜蛋白更新和信号调控。该基本框架在真核纤毛中较为保守, 但轨道利用、货物组成、马达调控和回收方式会因纤毛类型和物种背景而不同。因此, 进一步比较运动纤毛、初级纤毛和精子鞭毛中的IFT调控差异, 将有助于理解保守的IFT系统如何支持多样化的纤毛功能。

4 IFT异常所致纤毛病的发病机制

纤毛病是一组由纤毛结构或功能异常引起的遗传性疾病, 常累及视网膜、肾脏、骨骼、呼吸道、生殖系统及神经系统等多个器官^[7]。IFT系统是纤毛组装、货物运输、蛋白质稳态维持和信号调控的核心装置, IFT相关基因突变可通过多种途径破坏纤毛稳态(表1)。鉴于不同器官表型常源于共同的IFT运输障碍和信号失衡, 本文从纤毛组装缺陷、货物定位异常、信号通路失衡及货物卸载或回收障碍4方面归纳其致病机制, 并进一步概述器官系统受累及干预策略(图2)。

4.1 纤毛组装缺陷与结构异常

IFT基因突变最直接的后果是影响纤毛或鞭毛的组装。在骨骼纤毛病中, IFT-A和IFT-B亚基突变均可导致短肋胸廓发育不良、颅外胚层发育不良等表型。IFT80是较早被确认与短肋胸廓发育不良相关的IFT-B亚基, 其功能缺陷可扰乱Hedgehog和Wnt信号通路, 进而影响成骨和软骨分化^[57]。IFT52突变已被报道与短肋胸廓发育不良和短肋多指综合征等骨骼纤毛病谱系相关, 部分病例还可表现为颅外胚层发育不良样表型或视网膜病变。机制上, IFT52异常可降低IFT-B复合体稳定性, 影响

纤毛发生和微管动力学, 并伴随中心体联结异常^[58-61]。IFT144点突变小鼠表现出多指、短肋和颅面异常, 说明IFT-A缺陷同样可干扰纤毛发生和信号转导, 累及骨骼发育^[62]。

运动纤毛和精子鞭毛具有复杂的轴丝及附属结构, 其形成依赖微管蛋白、动力臂、放射辐和精子鞭毛特异性结构等多类货物的持续递送, 因此对IFT功能异常尤为敏感。IFT74纯合突变可引起运动纤毛病与原发性纤毛病重叠的表型, 患者呼吸道纤毛数量减少、长度缩短且轴丝结构紊乱^[63]。在男性生殖系统中, IFT20、IFT25、IFT27、IFT74、IFT81和IFT172等基因缺陷可引起精子鞭毛或附属结构组装障碍, 导致精子尾部异常、运动能力下降和不育^[64]。其中, IFT140和IFT74突变已在人类遗传学研究中证实与男性生殖障碍相关, 进一步说明IFT异常具有明确的临床相关性^[65-66]。

除经典IFT亚基外, 精子鞭毛作为高度特化的运动纤毛, 其形成还依赖基体平台、货物衔接、蛋白质折叠质量控制和轴丝货物装配等多个层面的协同调控。本课题组的相关研究提示, 卷曲螺旋结构域蛋白159(coiled-coil domain-containing protein 159, CCDC159)定位于发育中精子细胞的基体区域, 其缺失导致精子头部和尾部装配异常, 提示基体相关蛋白可能影响IFT列车进入鞭毛前的局部组织环境^[67]。TULP2缺失伴随IFT20、IFT70A和IFT80等IFT相关蛋白定位异常, 且其功能依赖伴侣蛋白TCP1复合体亚基8(chaperonin containing TCP1 subunit 8, CCT8)介导的正确折叠, 提示蛋白质折叠质量控制可通过TULP2影响IFT/BBSome相关网络^[68]。动力蛋白轴丝中间链4(dynein axonemal intermediate chain 4, DNAI4)作为轴丝动力蛋白臂相关蛋白, 其缺失造成鞭毛装配障碍和雄性不育, 提示轴丝动力臂相关货物的正确定位与装配是精子鞭毛形成的重要环节^[69]。上述结果表明, IFT相关男性不育不仅可由IFT核心组分异常引起, 也可能来自基体组织、货物衔接、蛋白质折叠和轴丝货物装配之间的协同失衡。

4.2 货物定位异常与细胞损伤

IFT异常还可引起纤毛内货物的错误定位。在光感受器细胞中, 连接纤毛负责将视紫红质等光转导蛋白运送至外段。视杆细胞特异性敲除IFT20或IFT172后, 视紫红质错误定位于内段质膜, 并经由胞外囊泡清除, 最终导致光感受器变性^[70]。降低视紫红质表达量可延缓退行性变, 提示在部分货

物错误积累型纤毛病中,减轻异常货物负荷可能具有治疗潜力,但该策略的普遍适用性仍需谨慎评估。此外,IFT-B缺陷与BBSome缺陷在光感受器中的表型并不完全一致,表明,BBSome除依赖IFT参与运输外,在过渡区屏障功能或膜蛋白分选中可能还具有独立作用^[70]。

肾脏疾病同样体现了货物定位异常和纤毛功能失衡的病理意义。*IFT140*双等位基因突变最早被报道可导致Mainzer-Saldino综合征,表现为骨骼、肾脏及视网膜等多系统受累^[71],而单等位基因*IFT140*致病变异则被认为是常染色体显性多囊肾病谱系的重要遗传原因之一,并可扩展至儿童起病病例^[72-73]。IFT20在肾集合管中的特异性缺失可引起囊性扩张,涉及纺锤体定向异常和多囊蛋白功能障碍^[74]。近期研究显示,大型盘状蛋白MAGUK支架蛋白1(discs large MAGUK scaffold protein 1, DLG1)可通过血清学定义结肠癌抗原3(serologically defined colon cancer antigen 3, SDCCAG3)和IFT20影响多囊蛋白向纤毛的定位,表明肾上皮细胞中IFT系统不仅维持纤毛结构,也影响关键信号分子的纤毛分布^[75]。

4.3 信号通路失衡

IFT不仅参与运输结构蛋白,同时直接参与纤毛信号通路的调控,这一作用在初级纤毛中最为突出。Hedgehog、Wnt和血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等信号通路均依赖初级纤毛内受体、效应因子及负调控因子的动态进入、停留和外排。IFT-A复合体可通过TULP3介导GPR161等膜蛋白进入纤毛^[76]。Hedgehog信号激活后,GPR161等负调控因子需及时从纤毛中清除,这一过程依赖BBSome、IFT27以及 β -制动蛋白等分子共同参与,从而实现信号状态转换和终止^[35, 77]。BBSome自身的泛素化修饰同样参与纤毛信号调控,Praja环指泛素连接酶2(Praja ring finger ubiquitin ligase 2, PJA2)介导的BBS1泛素化可维持BBSome稳定性及其与BBS3的

相互作用,并影响GPCR转运、音猬因子(sonic hedgehog, Shh)信号和BBS相关发育表型^[78]。IFT80可同时影响经典Hedgehog-Smo-GLI通路和非经典Hedgehog-G α -RhoA-应力纤维通路^[79];IFT20通过调节c-Cbl和Cbl-b E3泛素连接酶的稳定性,影响血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α)信号^[80]。因此,IFT相关纤毛病的病理基础往往涉及货物输入、输出和信号终止等多个环节的紊乱,最终造成信号网络的整体失衡。

4.4 货物卸载与回收障碍

货物在正确时间和位置的卸载同样关键。ODA16是外动力臂货物衔接蛋白,可连接外动力臂货物与IFT列车。Huang等^[30]在布氏锥虫中发现,ARL3-GTP酶可调控ODA16从IFT复合体上卸载,促进外动力臂货物的释放,ARL3缺失导致ODA16在纤毛中累积,增强IFT与ODA16的相互作用,并伴随中央微管排列紊乱和运动能力下降。随后,Wang等^[81]通过整合结构预测、生化和生物物理分析进一步支持了ARL3参与ODA16释放这一机制;其中衣藻模型中的研究提示,ARL3可能通过结合ODA16并削弱其与IFT46的连接,促进ODA16的释放。

需要指出的是,含WD重复序列的动力蛋白组装因子1(dynein assembly factor with WD repeats 1, DAW1)是脊椎动物中的ODA16同源蛋白,但ODA16/DAW1与IFT机器之间的结合和释放机制可能存在物种差异。衣藻ODA16可与IFT46直接相互作用,但体外实验未支持人源ODA16与人源IFT46形成稳定直接复合物,斑马鱼Daw1也主要影响纤毛运动功能的及时启动^[82-83]。因此,ARL3-ODA16/DAW1轴可作为运动纤毛货物卸载异常的机制线索,但不宜将布氏锥虫或衣藻等模式生物中的ODA16-IFT物理连接模型直接套用于人类疾病,其保守性和具体分子界面仍需进一步验证。

Table 1 Organ involvement and key mechanisms of ciliopathies caused by abnormalities in IFT-related genes/proteins

表1 IFT相关基因/蛋白异常所致纤毛病的器官表型与关键机制

IFT相关基因/蛋白质	所属模块	主要受累器官或疾病	关键机制	代表文献
IFT144	IFT-A复合体	骨骼和颅面发育异常	影响纤毛发生和Hedgehog相关信号转导	[62]
IFT140	IFT-A复合体	肾脏、视网膜、骨骼、男性生殖系统; MSS、多囊肾病谱系、男性不育	影响逆行运输和纤毛货物定位, 导致多囊蛋白定位异常、肾囊性病及精子鞭毛结构或功能异常	[65, 71-73]

续表1

IFT相关基因/蛋白质	所属模块	主要受累器官或疾病	关键机制	代表文献
IFT80	IFT-B复合体	骨骼系统: 短肋胸廓发育不良	影响纤毛发生及Hedgehog/Wnt信号, 扰乱成骨和软骨分化	[57, 79]
IFT74/IFT81	IFT-B复合体	呼吸道运动纤毛病、男性生殖障碍	参与轴丝组分运输和精子鞭毛形成, 异常时导致运动纤毛或鞭毛结构缺陷	[63-64, 66]
IFT52	IFT-B复合体	骨骼纤毛病谱系: 短肋胸廓发育不良、短肋多指综合征, 部分伴视网膜病变	降低IFT-B稳定性, 影响纤毛发生和微管动力学, 并伴随中心体联结异常	[58-61]
IFT20	IFT-B复合体	视网膜、肾脏、男性生殖系统	影响视紫红质、多囊蛋白、PDGFR α 及精子鞭毛相关货物定位, 导致光感受器变性、囊性肾病和生殖障碍	[74, 80]
IFT172	IFT-B复合体	视网膜、男性生殖系统	参与纤毛组装及结构性货物运输, 其异常可导致光感受器货物错位和精子鞭毛装配障碍	[64, 70]
IFT25/IFT27	IFT-B复合体	男性生殖系统、纤毛膜蛋白运输异常	参与精子鞭毛形成及ARL6/BBSome动态调控	[35, 64]
ARL6/BBS3	BBSome相关调控因子	视网膜、肾脏系统; BBS	介导GPCR及Hedgehog相关受体分选和逆行清除, 异常时导致膜蛋白回收障碍和信号失衡	[35, 51, 78]
TULP3	货物衔接蛋白	初级纤毛信号异常、多系统表型	连接IFT-A与膜相关货物, 促进GPCR等膜蛋白进入初级纤毛	[76]
TOM1L2/CFAP36	泛素化货物衔接蛋白	纤毛膜蛋白稳态异常、信号受体清除障碍	识别泛素化货物并促进其与BBSome或逆行IFT系统连接	[52]
ARL3/ODA16/DAW1	货物衔接及卸载相关蛋白	运动纤毛功能异常、左右轴异常	参与ODA16从IFT机器释放; 其结合和释放机制存在物种差异	[30, 81-83]
CCDC159/TULP2/DNAI4	货物衔接/轴丝相关蛋白	男性生殖系统; 精子鞭毛异常、男性不育	影响精子头尾结构装配、IFT相关蛋白定位或轴丝动力臂装配	[67-69]

IFT: 纤毛内运输 (intraflagellar transport); IFT-A: 纤毛内运输A复合体 (intraflagellar transport complex A); IFT-B: 纤毛内运输B复合体 (intraflagellar transport complex B); BBSome: Bardet-Biedl综合征蛋白复合体 (Bardet-Biedl syndrome protein complex); Hedgehog信号通路 (Hedgehog signaling pathway); Wnt信号通路 (Wnt signaling pathway); MSS: 曼泽-萨尔迪诺综合征 (Mainzer-Saldino syndrome); BBS: 巴尔得-别德尔综合征 (Bardet-Biedl syndrome); GPCR: G蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor); PDGFR α : 血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α); ARL6: ADP-核糖基化因子样蛋白6 (ADP-ribosylation factor-like protein 6); TULP: tubby样蛋白 (tubby-like protein); TOM1L2: TOM1样蛋白2 (target of Myb1-like protein 2); CFAP36: 纤毛和鞭毛相关蛋白36 (cilia- and flagella-associated protein 36); ODA16: 外动力臂16 (outer dynein arm 16); DAW1: 含WD重复序列的动力蛋白组装因子1 (dynein assembly factor with WD repeats 1); CCDC159: 卷曲螺旋结构域蛋白159 (coiled-coil domain-containing protein 159); DNAI4: 动力蛋白轴丝中间链4 (dynein axonemal intermediate chain 4)。

4.5 IFT相关纤毛病的器官系统受累与干预策略

IFT异常所致纤毛病常呈现多系统受累特征, 不同器官表型与纤毛类型、受累IFT模块及组织特异性货物密切相关 (图2)。近年来, 人类遗传学研究和疾病模型进一步揭示了IFT异常在不同器官系统中的病理意义。视网膜光感受器连接纤毛依赖IFT维持视紫红质和光转导蛋白运输, 相关异常可引起光感受器蛋白定位紊乱和进行性视网膜变性^[70-73]。肾脏肾小管上皮初级纤毛参与多囊蛋白定位、尿液流动感知及上皮稳态维持, IFT140、IFT20等异常与Mainzer-Saldino综合征、多囊肾病谱系及其他肾囊性病变相关^[70-75]。骨骼系统中,

IFT80、IFT52和IFT144等异常可干扰纤毛发生及Hedgehog/Wnt等发育信号, 参与短肋胸廓发育不良、多指和颅面异常等表型形成^[57-62]。呼吸道运动纤毛和精子鞭毛依赖IFT完成轴丝蛋白、动力臂及附属结构蛋白运输, 相关缺陷可表现为原发性纤毛运动障碍样表型、慢性呼吸道感染、精子鞭毛异常和男性不育^[63-69]。此外, BBSome、TULP3及相关IFT调控异常还可影响神经发育、脑室系统稳态、摄食调控和能量代谢, 参与Joubert综合征、Bardet-Biedl综合征等综合征性纤毛病的神经及代谢表型^[76, 78]。



Fig. 2 Schematic of ciliopathies associated with IFT dysfunction

图2 IFT功能障碍相关纤毛病示意图

IFT功能异常可通过纤毛组装缺陷与结构异常、货物定位异常与细胞毒性、信号通路失衡以及货物卸载与回收障碍4类机制，分别或共同影响视觉系统（视网膜）、泌尿系统（肾脏）、骨骼系统、呼吸系统、男性生殖系统及神经系统，导致相应纤毛病表型。外圈所示为代表性受累组织器官和临床表现。

目前，IFT相关纤毛病的治疗仍以器官保护、症状控制、遗传咨询和多学科管理为主，直接针对IFT运输缺陷的病因治疗尚未成熟。在视网膜纤毛病中，腺相关病毒（adeno-associated virus, AAV）介导的基因替代、RNA反义寡核苷酸和基因编辑等策略正在探索或转化，但多数IFT核心亚基异常所致视网膜病变仍缺乏成熟治疗^[84-85]。肾脏受累者主要依赖血压控制、肾功能监测、慢性肾脏病并发症管理，必要时需透析或肾移植；对于部分快速发展的常染色体显性多囊肾病，托伐普坦（tolvaptan）可用于延缓疾病进展^[84, 86]。呼吸道受累主要采用气道清除、抗感染治疗、疫苗接种及鼻窦和中耳并发症管理；生殖系统受累则以遗传咨询、精液评估和辅助生殖技术为主要手段^[87-88]。对于Bardet-Biedl综合征相关肥胖，MC4R通路激动剂已显示出一定临床疗效，但其属于下游表型干预，尚不能纠正BBSome或IFT缺陷本身^[89-90]。总体来看，IFT相关纤毛病的临床研究正由器官表型描述逐步转向基因诊断、机制分型和精准干预并重的阶段。

5 总结与展望

IFT是纤毛维持结构完整、蛋白质组稳态和信号转导所依赖的核心运输系统。目前的研究已初步解析了IFT系统的组成、轴丝轨道、列车装配、货物识别、顶端转换、逆行回收以及这些环节与疾病的关联。冷冻电子显微镜、原位冷冻断层扫描、单分子成像和基因编辑等技术的进步推动IFT研究从描述运输现象跨入了分子机制的解析层面。综上，IFT循环是由基部装配、轴丝运行、顶端重塑和基部回收共同构成的一个非平衡动态过程。

模块化和可重构是IFT系统的一个突出特点。IFT-B作为列车骨架，同时负责结构性货物装载与马达激活；IFT-A参与逆行运输，也是膜蛋白货物的适配平台和列车重塑的支点；BBSome则通过同IFT系统可逆偶联，调控纤毛膜蛋白的分选。模块间的动态协同让纤毛能够根据细胞类型、发育阶段和信号状态来调节货物组成、马达活性及运输方向。

目前，针对IFT的分子调控机制仍有一些关键

问题有待明确: IFT-A 与 IFT-B 在逆行列车中的高分辨率空间组织尚需进一步解析, 特别是 IFT-A 是否直接参与动力蛋白 2 的激活仍不清楚; 动力蛋白 2 在纤毛顶端从自抑制状态转变为高效运动状态的机制有待阐明; 初级纤毛中的轨道切换、列车碰撞和静止列车形成等现象表明 IFT 运行具有空间可塑性, 但其与轴丝结构异质性、微管翻译后修饰及马达侧向步进之间的因果关系仍需验证; 不同货物的装载、卸载和回收机制仍不充分清楚, 膜蛋白、轴丝大分子复合体和泛素化货物是否遵循统一的调控原则, 也值得深入研究。

未来研究需整合原位结构解析、单分子动力学、体外重构和疾病模型, 构建 IFT 列车组装、马达激活和货物交换的动态模型。在疾病研究方面, 应进一步将患者基因型与具体的 IFT 环节对应, 推动从器官表型分类转向运输机制分型。总体来看, IFT 研究的焦点正从“哪些分子参与运输”转向“运输机器如何被组装、调控和重塑”。这些机制层面的认识, 有助于阐明纤毛长度控制和信号转导的基本规律, 也为纤毛病的精准分型和干预策略提供了新的理论基础。

参 考 文 献

- [1] Li B, He Y Y, Yang Z M. Primary cilia function as hubs for signal transduction. *Cell Biosci*, 2025, **15**(1): 163
- [2] Kozminski K G, Johnson K A, Forscher P, *et al*. A motility in the eukaryotic flagellum unrelated to flagellar beating. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**(12): 5519-5523
- [3] Pigino G, Geimer S, Lanzavecchia S, *et al*. Electron-tomographic analysis of intraflagellar transport particle trains *in situ*. *J Cell Biol*, 2009, **187**(1): 135-148
- [4] Pazour G J, Dickert B L, Vucica Y, *et al*. Chlamydomonas IFT88 and its mouse homologue, polycystic kidney disease gene tg737, are required for assembly of cilia and flagella. *J Cell Biol*, 2000, **151**(3): 709-718
- [5] Huangfu D, Liu A, Rakeman A S, *et al*. Hedgehog signalling in the mouse requires intraflagellar transport proteins. *Nature*, 2003, **426**(6962): 83-87
- [6] Mill P, Christensen S T, Pedersen L B. Primary cilia as dynamic and diverse signalling hubs in development and disease. *Nat Rev Genet*, 2023, **24**(7): 421-441
- [7] Reiter J F, Leroux M R. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, **18**(9): 533-547
- [8] Kanie T, Liu B, Love J F, *et al*. A hierarchical pathway for assembly of the distal appendages that organize primary cilia. *Elife*, 2025, **14**: e85999
- [9] Chhatre A, Stepanek L, Nievergelt A P, *et al*. Tubulin tyrosination/detyrosination regulate the affinity and sorting of intraflagellar transport trains on axonemal microtubule doublets. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 1055
- [10] Leung M R, Sun C, Zeng J, *et al*. Structural diversity of axonemes across mammalian motile cilia. *Nature*, 2025, **637**(8048): 1170-1177
- [11] Walton T, Gui M, Velkova S, *et al*. Axonemal structures reveal mechanoregulatory and disease mechanisms. *Nature*, 2023, **618**(7965): 625-633
- [12] Meng X, Xu C, Li J, *et al*. Multi-scale structures of the mammalian radial spoke and divergence of axonemal complexes in ependymal cilia. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 362
- [13] Kiesel P, Alvarez Viar G, Tsoy N, *et al*. The molecular structure of mammalian primary cilia revealed by cryo-electron tomography. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, **27**(12): 1115-1124
- [14] Lacey S E, Foster H E, Pigino G. The molecular structure of IFT-A and IFT-B in anterograde intraflagellar transport trains. *Nat Struct Mol Biol*, 2023, **30**(5): 584-593
- [15] Jiang M, Palicharla V R, Miller D, *et al*. Human IFT-a complex structures provide molecular insights into ciliary transport. *Cell Res*, 2023, **33**(4): 288-298
- [16] Ma Y, He J, Li S, *et al*. Structural insight into the intraflagellar transport complex IFT-A and its assembly in the anterograde IFT train. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 1506
- [17] Chen G, Guo Z, Chai Y, *et al*. IFT88-KAP interaction defines a conserved mechanism for kinesin-2-IFT coupling. *Curr Biol*, 2025, **35**(19): 4782-4793.e4
- [18] Hiyamizu S, Qiu H, Vuolo L, *et al*. Multiple interactions of the dynein-2 complex with the IFT-B complex are required for effective intraflagellar transport. *J Cell Sci*, 2023, **136**(5): jcs260462
- [19] Lacey S E, Graziadei A, Pigino G. Extensive structural rearrangement of intraflagellar transport trains underpins bidirectional cargo transport. *Cell*, 2024, **187**(17): 4621-4636.e18
- [20] Tian X, Zhao H, Zhou J. Organization, functions, and mechanisms of the BBSome in development, ciliopathies, and beyond. *Elife*, 2023, **12**: e87623
- [21] Mitra A, Gioukakis E, Mul W, *et al*. Delivery of intraflagellar transport proteins to the ciliary base and assembly into trains. *Sci Adv*, 2025, **11**(14): eadr1716
- [22] Mitra A, Loseva E, Peterman E J G. IFT cargo and motors associate sequentially with IFT trains to enter cilia of *C. elegans*. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 3456
- [23] van den Hoek H, Klena N, Jordan M A, *et al*. *In situ* architecture of the ciliary base reveals the stepwise assembly of intraflagellar transport trains. *Science*, 2022, **377**(6605): 543-548
- [24] Funabashi T, Katoh Y, Okazaki M, *et al*. Interaction of heterotrimeric kinesin-II with IFT-B-connecting tetramer is crucial for ciliogenesis. *J Cell Biol*, 2018, **217**(8): 2867-2876
- [25] Brunnbauer M, Mueller-Planitz F, Kösem S, *et al*. Regulation of a heterodimeric kinesin-2 through an unprocessive motor domain that is turned processive by its partner. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(23): 10460-10465
- [26] Sun Y, Chen Z, Jin M, *et al*. Ciliary length regulation by intraflagellar transport in zebrafish. *Elife*, 2024, **13**: e93168

- [27] Taschner M, Lorentzen E. The intraflagellar transport machinery. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, **8**(10): a028092
- [28] Lehtreck K. Cargo adapters expand the transport range of intraflagellar transport. *J Cell Sci*, 2022, **135**(24): jcs260408
- [29] Lehtreck K F, Liu Y, Dai J, *et al.* *Chlamydomonas* ARMC2/PF27 is an obligate cargo adapter for intraflagellar transport of radial spokes. *Elife*, 2022, **11**: e74993
- [30] Huang Y, Dong X, Sun S Y, *et al.* ARL3 GTPases facilitate ODA16 unloading from IFT in motile cilia. *Sci Adv*, 2024, **10**(36): eadq2950
- [31] Fagan R R, Lee D F, Geron M, *et al.* Selective targeting of mu opioid receptors to primary cilia. *Cell Rep*, 2024, **43**(5): 114164
- [32] Palicharla V R, Badgandi H B, Hwang S H, *et al.* A defined tubby domain β -barrel surface region of TULP3 mediates ciliary trafficking of diverse cargoes. *Mol Biol Cell*, 2025, **36**(1): ar1
- [33] Chen Y, Zhou Y, Qi Y, *et al.* Rab23 GTPase and IFT43 regulate the trafficking of prostaglandin E receptor 4 to primary cilia. *Commun Biol*, 2025, **9**(1): 33
- [34] Williams C L, McIntyre J C, Norris S R, *et al.* Direct evidence for BBSome-associated intraflagellar transport reveals distinct properties of native mammalian cilia. *Nat Commun*, 2014, **5**: 5813
- [35] Liew G M, Ye F, Nager A R, *et al.* The intraflagellar transport protein IFT27 promotes BBSome exit from cilia through the GTPase ARL6/BBS3. *Dev Cell*, 2014, **31**(3): 265-278
- [36] Ichinose S, Ogawa T, Hirokawa N. Mechanism of activity-dependent cargo loading *via* the phosphorylation of KIF3A by PKA and CaMKIIa. *Neuron*, 2015, **87**(5): 1022-1035
- [37] He H K, Kubo S, Chen X, *et al.* Cryo-ET and MD simulations reveal that dynein-2 is tuned for binding to the A-tubule of the ciliary doublet. *EMBO J*, 2025, **44**(24): 7677-7701
- [38] Sun S, Liang B, Koplas A, *et al.* Intraflagellar transport trains can switch rails and move along multiple microtubules in intact primary cilia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, **122**(16): e2413968122
- [39] Stepp W L, Merck G, Mueller-Planitz F, *et al.* Kinesin-2 motors adapt their stepping behavior for processive transport on axonemes and microtubules. *EMBO Rep*, 2017, **18**(11): 1947-1956
- [40] Xie C, Li L, Li M, *et al.* Optimal sidestepping of intraflagellar transport kinesins regulates structure and function of sensory cilia. *EMBO J*, 2020, **39**(18): e106366
- [41] Jordan M A, Diener D R, Stepanek L, *et al.* The cryo-EM structure of intraflagellar transport trains reveals how dynein is inactivated to ensure unidirectional anterograde movement in cilia. *Nat Cell Biol*, 2018, **20**(11): 1250-1255
- [42] Meleppattu S, Zhou H, Dai J, *et al.* Mechanism of IFT-a polymerization into trains for ciliary transport. *Cell*, 2022, **185**(26): 4986-4998.e12
- [43] Chaya T, Omori Y, Kuwahara R, *et al.* ICK is essential for cell type-specific ciliogenesis and the regulation of ciliary transport. *EMBO J*, 2014, **33**(11): 1227-1242
- [44] Nakamura K, Noguchi T, Takahara M, *et al.* Anterograde trafficking of ciliary MAP kinase-like ICK/CILK1 by the intraflagellar transport machinery is required for intraciliary retrograde protein trafficking. *J Biol Chem*, 2020, **295**(38): 13363-13376
- [45] Noguchi T, Nakamura K, Satoda Y, *et al.* CCRK/CDK20 regulates ciliary retrograde protein trafficking *via* interacting with BROMI/TBC1D32. *PLoS One*, 2021, **16**(10): e0258497
- [46] Gailey C D, Wang E J, Jin L, *et al.* Phosphosite T674A mutation in kinesin family member 3A fails to reproduce tissue and ciliary defects characteristic of CILK1 loss of function. *Dev Dyn*, 2021, **250**(2): 263-273
- [47] Liang Y, Pang Y, Wu Q, *et al.* FLA8/KIF3B phosphorylation regulates kinesin-II interaction with IFT-B to control IFT entry and turnaround. *Dev Cell*, 2014, **30**(5): 585-597
- [48] Toropova K, Mladenov M, Roberts A J. Intraflagellar transport dynein is autoinhibited by trapping of its mechanical and track-binding elements. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, **24**(5): 461-468
- [49] Nievergelt A P, Zykov I, Diener D, *et al.* Conversion of anterograde into retrograde trains is an intrinsic property of intraflagellar transport. *Curr Biol*, 2022, **32**(18): 4071-4078.e4
- [50] Hilgendorf K I, Myers B R, Reiter J F. Emerging mechanistic understanding of cilia function in cellular signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, **25**(7): 555-573
- [51] Ye F, Nager A R, Nachury M V. BBSome trains remove activated GPCRs from cilia by enabling passage through the transition zone. *J Cell Biol*, 2018, **217**(5): 1847-1868
- [52] Shinde S R, Mick D U, Aoki E, *et al.* The ancestral ESCRT protein TOM1L2 selects ubiquitinated cargoes for retrieval from cilia. *Dev Cell*, 2023, **58**(8): 677-693.e9
- [53] Lange S M, Bennett J A, Eisert R J, *et al.* A conserved mechanism for the retrieval of polyubiquitinated proteins from cilia. *Cell*, 2025, **188**(23): 6492-6508.e18
- [54] Ojeda-Naharro I, Das T, Castro R A, *et al.* Tonic ubiquitination of the central body weight regulator melanocortin receptor 4 (MC4R) promotes its constitutive exit from cilia. *PLoS Biol*, 2025, **23**(2): e3003025
- [55] Wang Q, Peng Z, Long H, *et al.* Polyubiquitylation of α -tubulin at K304 is required for flagellar disassembly in *Chlamydomonas*. *J Cell Sci*, 2019, **132**(6): jcs229047
- [56] Wingfield J L, Mengoni I, Bomberger H, *et al.* IFT trains in different stages of assembly queue at the ciliary base for consecutive release into the cilium. *Elife*, 2017, **6**: e26609
- [57] Beales P L, Bland E, Tobin J L, *et al.* IFT80, which encodes a conserved intraflagellar transport protein, is mutated in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. *Nat Genet*, 2007, **39**(6): 727-729
- [58] Dupont M A, Humbert C, Huber C, *et al.* Human IFT52 mutations uncover a novel role for the protein in microtubule dynamics and centrosome cohesion. *Hum Mol Genet*, 2019, **28**(16): 2720-2737
- [59] Girisha K M, Shukla A, Trujillano D, *et al.* A homozygous nonsense variant in IFT52 is associated with a human skeletal ciliopathy. *Clin Genet*, 2016, **90**(6): 536-539
- [60] Zhang W, Taylor S P, Nevarez L, *et al.* IFT52 mutations destabilize anterograde complex assembly, disrupt ciliogenesis and result in short rib polydactyly syndrome. *Hum Mol Genet*, 2016, **25**(18): 4012-4020
- [61] Chen X, Wang X, Jiang C, *et al.* IFT52 as a novel candidate for ciliopathies involving retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis*

- Sci, 2018, **59**(11): 4581-4589
- [62] Liu A, Wang B, Niswander L A. Mouse intraflagellar transport proteins regulate both the activator and repressor functions of Gli transcription factors. *Development*, 2005, **132**(13): 3103-3111
- [63] Fassad M R, Rumman N, Junger K, *et al.* Defective airway intraflagellar transport underlies a combined motile and primary ciliopathy syndrome caused by IFT74 mutations. *Hum Mol Genet*, 2023, **32**(21): 3090-3104
- [64] Liu Y, Fang Y, Dhikhirullahi O, *et al.* Intraflagellar transport (IFT) and sperm formation. *Adv Exp Med Biol*, 2025, 1469: 395-409
- [65] Wang X, Sha Y W, Wang W T, *et al.* Novel IFT140 variants cause spermatogenic dysfunction in humans. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, **7**(9): e920
- [66] Lorès P, Kherraf Z E, Amiri-Yekta A, *et al.* A missense mutation in IFT74, encoding for an essential component for intraflagellar transport of Tubulin, causes asthenozoospermia and male infertility without clinical signs of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Genet*, 2021, **140**(7): 1031-1043
- [67] Ge T, Yuan L, Xu L, *et al.* Coiled-coil domain containing 159 is required for spermatid head and tail assembly in mice. *Biol Reprod*, 2024, **110**(5): 877-894
- [68] Xu W, Xu C, Yuan L, *et al.* TUB-like protein 2, a substrate of CCT8, is essential for the intraflagellar transport during spermiogenesis in mice. *Biol Reprod*, 2025, **113**(5): 1298-1319
- [69] Yang F, Meng S, Lu W, *et al.* DNAI4 is required for flagellum assembly and male fertility in mice. *Development*, 2026, **153**(10): dev205190
- [70] Lewis T R, Castillo C M, Klementieva N V, *et al.* Contribution of intraflagellar transport to compartmentalization and maintenance of the photoreceptor cell. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, **121**(34): e2408551121
- [71] Perrault I, Saunier S, Hanein S, *et al.* Mainzer-Saldino syndrome is a ciliopathy caused by IFT140 mutations. *Am J Hum Genet*, 2012, **90**(5): 864-870
- [72] Senum S R, Li Y S M, Benson K A, *et al.* Monoallelic IFT140 pathogenic variants are an important cause of the autosomal dominant polycystic kidney-spectrum phenotype. *Am J Hum Genet*, 2022, **109**(1): 136-156
- [73] Griffiths J D, Ehidiemhen G, Lopez-Garcia S C, *et al.* Monoallelic IFT140 variants causing childhood-onset autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2026, **87**(1): 124-128
- [74] Jonassen J A, San Agustin J, Follit J A, *et al.* Deletion of IFT20 in the mouse kidney causes misorientation of the mitotic spindle and cystic kidney disease. *J Cell Biol*, 2008, **183**(3): 377-384
- [75] Rezi C K, Aslanyan M G, Diwan G D, *et al.* DLG1 functions upstream of SDCCAG3 and IFT20 to control ciliary targeting of polycystin-2. *EMBO Rep*, 2024, **25**(7): 3040-3063
- [76] Mukhopadhyay S, Wen X, Chih B, *et al.* TULP3 bridges the IFT-a complex and membrane phosphoinositides to promote trafficking of G protein-coupled receptors into primary cilia. *Genes Dev*, 2010, **24**(19): 2180-2193
- [77] Fujii T, Murai N, Aso S, *et al.* β -Arrestin mediates the export of ciliary GPR161 but not Smoothened together with the BBSome and intraflagellar transport machinery. *J Cell Sci*, 2025, **138**(20): jcs263793
- [78] Chiuso F, Delle Donne R, Giamundo G, *et al.* Ubiquitylation of BBSome is required for ciliary assembly and signaling. *EMBO Rep*, 2023, **24**(4): e55571
- [79] Yuan X, Cao J, He X, *et al.* Ciliary IFT80 balances canonical versus non-canonical hedgehog signalling for osteoblast differentiation. *Nat Commun*, 2016, **7**: 11024
- [80] Schmid F M, Schou K B, Vilhelm M J, *et al.* IFT20 modulates ciliary PDGFR α signaling by regulating the stability of Cbl E3 ubiquitin ligases. *J Cell Biol*, 2018, **217**(1): 151-161
- [81] Wang J, Kidmose R T, Boegholm N, *et al.* Integrative in silico and biochemical analyses demonstrate direct Arl3-mediated ODA16 release from the intraflagellar transport machinery. *J Biol Chem*, 2025, **301**(3): 108237
- [82] Wang J, Taschner M, Petriman N A, *et al.* Purification and crystal structure of human ODA16: implications for ciliary import of outer dynein arms by the intraflagellar transport machinery. *Protein Sci*, 2020, **29**(6): 1502-1510
- [83] Bearce E A, Irons Z H, Craig S B, *et al.* Daw1 regulates the timely onset of cilia motility during development. *Development*, 2022, **149**(12): dev200017
- [84] Duong Phu M, Bross S, Burkhalter M D, *et al.* Limitations and opportunities in the pharmacotherapy of ciliopathies. *Pharmacol Ther*, 2021, **225**: 107841
- [85] Fenner B J, Tan T E, Barathi A V, *et al.* Gene-based therapeutics for inherited retinal diseases. *Front Genet*, 2022, **12**: 794805
- [86] Stokman M F, Saunier S, Benmerah A. Renal ciliopathies: sorting out therapeutic approaches for nephronophthisis. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 653138
- [87] Shapiro A J, Zariwala M A, Ferkol T, *et al.* Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*, 2016, **51**(2): 115-132
- [88] Newman L, Chopra J, Dossett C, *et al.* The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. *Hum Reprod Update*, 2023, **29**(3): 347-367
- [89] Melluso A, Secondulfo F, Capolongo G, *et al.* Bardet-biedl syndrome: current perspectives and clinical outlook. *TCRM*, 2023, **19**: 115-132
- [90] Haqq A M, Chung W K, Dollfus H, *et al.* Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, **10**(12): 859-868

Molecular Mechanisms of Intraflagellar Transport in Regulating ciliogenesis and Ciliopathies*

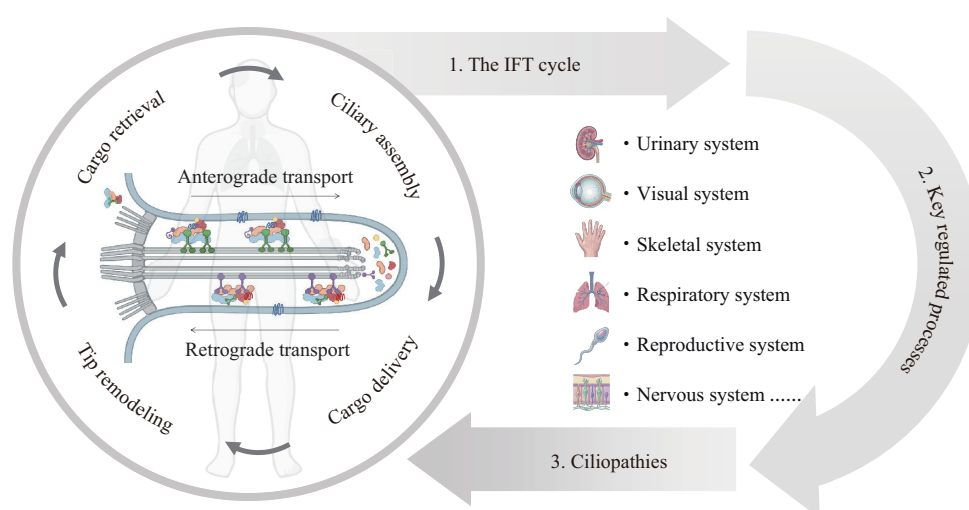
GE Ting-Ting^{1,2)}, YANG Fan^{1,2)}, NIU Chang-Min³⁾, ZHENG Ying^{1,2)**}

⁽¹⁾Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China;

⁽²⁾Key Laboratory of Nucleic Acids and Cell Fate Regulation of Jiangsu Province, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China;

⁽³⁾School of Nursing, Faculty of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China)

Graphical abstract



Abstract Intraflagellar transport (IFT) is a core mechanism for ciliary assembly, length maintenance, ciliary proteome homeostasis and signal transduction. Most proteins required for ciliary structure and function are synthesized in the cytoplasm. Because the ciliary compartment is separated from the cell body by the selective barrier of the transition zone, these proteins cannot freely equilibrate between the cytoplasm and the cilium. Consequently, axonemal components, membrane proteins and signaling molecules must be actively imported into cilia, retrieved from the ciliary compartment, and recycled or degraded through highly ordered transport and sorting pathways. The IFT system is mainly composed of the IFT-A complex, IFT-B complex, kinesin-2, dynein-2 and the Bardet-Biedl syndrome protein complex (BBSome). Through coordinated anterograde and retrograde transport, these modules mediate the dynamic trafficking of different classes of ciliary cargoes. Anterograde transport delivers structural and membrane-associated components from the ciliary base toward the ciliary tip, whereas retrograde transport retrieves IFT components and selected cargoes back toward the ciliary base and

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82371614, 82071696) and Research and Practice Innovation Plan for Graduate Students in Jiangsu Province (KYCX23-3618).

** Corresponding author.

Tel: 86-514-87973588, E-mail: yzzkl@163.com

Received: May 5, 2026 Accepted: June 25, 2026

cytoplasm. In this way, IFT not only supports the construction of the axoneme but also contributes to the maintenance of ciliary composition and the regulation of ciliary signaling activity. In recent years, advances in cryo-electron microscopy, *in situ* cryo-electron tomography and single-molecule imaging have greatly improved our understanding of the molecular mechanisms underlying IFT. These approaches have revealed how IFT trains are assembled at the ciliary base, how they move along axonemal microtubule tracks, how they undergo directional switching at the ciliary tip, and how cargoes are retrieved and recycled. Among the IFT modules, IFT-B acts as the major scaffold of IFT trains. It participates in cargo loading, motor coupling and initiation of anterograde transport. IFT-A is involved in retrograde transport, membrane protein adaptor function and train remodeling. The BBSome, through reversible association with the IFT system, regulates ciliary membrane protein sorting, signaling receptor clearance and renewal of the ciliary proteome. These functions indicate that the IFT machinery is not a simple linear transport pathway, but rather a dynamic and reconfigurable transport system. The conversion of transport direction is a key step in the IFT cycle. This process is closely associated with disassembly of anterograde trains, dissociation of kinesin-2, activation of dynein-2 at the ciliary tip and reassembly of retrograde trains. In terms of pathogenic mechanisms, IFT abnormalities may cause ciliopathies through four major pathways: defects in ciliary assembly and structure, abnormal localization of ciliary cargoes, dysregulation of signaling pathways, and impaired cargo unloading and retrieval. These defects can affect multiple organ systems, including the retina, kidney, skeleton, respiratory tract, reproductive system, and neuro-metabolic system. Current therapeutic strategies are still mainly based on symptomatic support and maintenance of organ function. Overall, IFT is a dynamic transport system jointly regulated by axonemal structure, motor activity, cargo selection and cellular signaling. It links ciliary architecture with protein turnover and signaling regulation, thereby playing a fundamental role in both ciliary homeostasis and ciliopathy pathogenesis. Further elucidation of IFT regulatory mechanisms and their relationships with disease phenotypes will help promote mechanism-based classification, genetic diagnosis and precision intervention for ciliopathies.

Key words intraflagellar transport, kinesin-2, dynein-2, BBSome, ciliogenesis, ciliopathies

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0239

CSTR: 32369.14.pibb.20260239